0?<?3<P-

AFE CT

Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique

Traité de chimie thérapeutique

Volume 5

PRINCIPAUX ANTIFONGIQUES ET ANTIPARASITAIRES

To % 4i ANTIPARASITAIRES

Editions
TEC & DOC
11, rue Lavoisier
F 75384 Paris cedex 08

Editions Médicales
Internationales
Allée de la Croix Bossée
F 94234 Cachan cedex

TABLE DES MATIÈRES

Première partie

GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS ANTIPARASITAIRES

GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS ANTIPARASITAIRES

D BREF RAPPEL SUR LES PATHOLOGIES PARASITAIRES——— 3

1.1. Protozooses....3
• *Paludisme* • *Toxoplasmose* • *Leishmanioses*
• *Trypanosomiases* • *Amibiase* • *Trichomonoses* • *Coccidioses*
• *Pneumocystose* • *Giardiose (lambliase)*

1.2. Helminthiases....5
• *Nématodoses* • *Parasitoses dues à des trématodes* • *Cestodoses*

0 SITES D'ACTION DES ANTIPARASITAIRES——7

2.1. Métabolismes des parasites....7
• *Métabolisme glucidique* • *Métabolisme des polyamines* • *Métabolisme des nucléoprotéines*

2.2. Médiateurs neuromusculaires....10

2.3. Les membranes....10

2.4. Le système immunitaire de l'hôte....10

Deuxième partie

ANTIPROTOZOAIRES

CHAPITRE 1. **ANTIPALUDIQUES**

D LE PALUDISME——13

1.1. Caractéristiques selon l'espèce de *Plasmodium* 15
• *Paludisme à* Plasmodium falciparum • *Paludisme à* Plasmodium vivax *ou à* P. ovale • *Paludisme à* Plasmodium malariae
1.2. Formes associées 17

H PRINCIPAUX ANTIPALUDIQUES 17

0 MÉCANISME D'ACTION DES DÉRIVÉS DE SYNTHÈSE 21

3.1. Mécanisme d'action des dérivés de la 4-aminoquinoléine 21
• *L'ADN* • *La ferriprotoporphyrine IX* • *Les enzymes* • *Les phospholipides* • *Le gradient depH*
3.2. Mécanisme d'action des 4-quinoléinylméthanols 23
3.3. Mécanisme d'action des antimétabolites 23
• *Mécanisme d'action des antifoliques* • *Mécanisme d'action des antifoliniques*
3.4. Mécanisme d'action de l'artémisinine et de ses dérivés 24

• RÉSISTANCE AUX ANTIPALUDIQUES : 25

4.1. Chloroquine 25
• *Définition de la résistance* • *Mécanisme*
4.2. Proguanil (cycloguanil) et pyriméthamine 27

El VOIES D'ACCÈS 28

5.1. Quinine 28
5.2. Dérivés de la 4-aminoquinoléine 28
• *Chloroquine* • *Amodiaquine*
5.3. Dérivés de la 8-aminoquinoléine 31
5.4. Dérivés du 4-quinoléinylméthanol 31
5.5. Dérivés du phénanthrèneméthanol 33
5.6. Dérivés biguanidiques 34
• *Proguanil* • *Cycloguanil*
5.7. Dérivés diaminopyrimidiniques 36
• *Pyriméthamine* • *Triméthoprime*
5.8. Dérivés sulfonamidés 41
• *Sulfadoxine* • *Sulfadiméthoxine*
5.9. Dapsone 12
5.10. Dérivés de l'artémisinine 45
• *Extraction* • *Préparation des éthers* • *Artésunate* • *Artéflène*

H CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES 54

6.1. Constantes physicochimiques 54
6.2. Données spectrales 61
• *Spectrophotométrie UV* • *Spectrophotométrie IR* • *Spectres de RMN ^{1}H* • *Spectres de RMN ^{1}^C* • *Spectrométrie de masse*

U CONTRÔLE 74

7.1. Quinine 74
• *Chlorhydrate* • *Sulfate*
7.2. Chloroquine 75
• *Phosphate* • *Sulfate*
7.3. Primaquine 76
• *Caractères* • *Identification* • *Essai* • *Dosage*
7.4. Méfloquine 77
• *Caractères* • *Identification* • *Essai* • *Dosage*

7.5. Halofantrine ... 79
• *Caractères* • *Identification* • *Essai* • *Dosage*
7.6. Dapsone ... 80
• *Caractères* • *Identification* • *Essai* • *Dosage*
7.7. Pyriméthamine ... 81
• *Caractères* • *Identification* • Essai • *Dosage*
7.8. Sulfadoxine ... 81
• *Caractères* • *Identification* • *Essai* • *Dosage*
7.9. Triméthoprime ... 82
• *Caractères* • *Identification* • i&sat • *Dosage*

Q DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES ... 84
8.1. Quinine et sels ... 91
8.2. Chloroquine ... 92
8.3. Amodiaquine ... 92
8.4. Primaquine ... 92
8.5. Méfloquine ... 92
8.6. Halofantrine ... 92
8.7. Proguanil ... 93
8.8. Triméthoprime ... 93
8.9. Sulfadoxine ... 93
8.10. Dapsone ... 93
8.11. Artémisinine et dérivés de la dihydroartémisinine ... 94
• *Artémisinine* • *Artéméther* • *Artééther* • *Artésunate de sodium*
8.12. Associations d'antipaludiques ... 95
• *Proguanil et chloroquine* • *Proguanil et atovaquone* • *Sulfadoxine et pyriméthamine*

El INDICATIONS ... 97
9.1. Quinine ... 97
9.2. Chloroquine ... 97
9.3. Amodiaquine ... 98
9.4. Primaquine ... 98
9.5. Méfloquine ... 98
9.6. Halofantrine ... 98
9.7. Proguanil ... 98
9.8. Pyriméthamine et sulfadoxine ... 98
9.9. Pyriméthamine et dapsone ... 99
9.10. Artémisinine et dérivés ... 99

EE PRÉSENTATIONS ... 99

EB POSOLOGIE ... 102
11.1. Quinine ... 102
• *Quinimax* • *Quinine Lafran (chlorhydrate basique de quinine)*
• *Quinoforme (formiate de quinine)*
11.2. Chloroquine ... 102
11.3. Amodiaquine ... 103
11.4. Primaquine ... 103
11.5. Méfloquine ... 103
11.6. Halofantrine ... 103
11.7. Proguanil ... 104
11.8. Pyriméthamine et sulfadoxine ... 104
11.9. Pyriméthamine et dapsone ... 104

EE EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTIPALUDIQUES——104
12.1. Domaine cardiovasculaire....105
12.2. Toxicité sur le SNC etjes organes des sens....106
12.3. Toxicité hématologique....107
12.4. Toxicité hépatique....107
12.5. Manifestations allergiques....108
12.6. Autres manifestations indésirables....108

SB CONTRE-INDICATIONS——109
13.1. Quinine....109
13.2. Chloroquine....109
13.3. Amodiaquine....109
13.4. Primaquine....109
13.5. Méfloquine....110
13.6. Halofantrine....110
13.7. Chloroquine et proguanil....110
13.8. Sulfadoxine et pyriméthamine....110
13.9. Triméthoprime....110
13.10. Dapsone....110

ÏE GROSSESSE ET ALLAITEMENT——110
14.1. Grossesse....110
14.2. Allaitement....111

EE PRÉCAUTIONS D'EMPLOI——111
15.1. Quinine....111
15.2. Chloroquine....112
15.3. Amodiaquine....112
15.4. Primaquine....112
15.5. Méfloquine....112
15.6. Halofantrine....112
15.7. Proguanil....113
15.8. Sulfadoxine et pyriméthamine....113
15.9. Triméthoprime....113
15.10. Dapsone....113
• *Mise en garde* • *Précautions d'emploi*
15.11. Artéméther....114

Œ3 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES——114
16.1. Quinine....114
16.2. Chloroquine....114
16.3. Amodiaquine....114
16.4. Primaquine....114
16.5. Méfloquine....115
• *Association contre-indiquée* • *Associations déconseillées* • *Associations à prendre en compte*
16.6. Halofantrine....115
16.7. Proguanil....116
16.8. Chloroquine et proguanil....116
16.9. Sulfadoxine et pyriméthamine....116
16.10. Triméthoprime....116
16.11. Dapsone....116

EE PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT—117
17.1. Pyronaridine....117
17.2. Tébuquine....118
17.3. Inhibiteurs de la DHFR....118
17.4. Dérivés de l'artémisinine....119

EE] PERSPECTIVES—124

BIBLIOGRAPHIE—125

CHAPITRE 2. **ÉFLORNITHINE (DFMO)**

D STRUCTURE—139

B VOIES D'ACCÈS—140

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES—143
3.1. Caractères....143
3.2. Solubilités....143
3.3. Pouvoir rotatoire....143
3.4. Dissociation acido-basique....143
3.5. Données spectrales....144
• *Spectre IR • Spectres RMN ^{J}H et ^{13}C • Spectre RMN du ^{19}F • Spectre de masse*

• CONTRÔLE ET MÉTHODES DE DOSAGE DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES—146

El DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES—146

0 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES—147
6.1. Rappels sur le métabolisme des polyamines....147
• *Structure des principales polyamines • Métabolisme intracellulaire des polyamines • Transport membranaire des polyamines • Les polyamines comme cible thérapeutique*
6.2. Mécanisme chimique de l'inhibition de l'ODC par le DFMO....152
• *Décarboxylation de l'ornithine sous l'influence de l'ODC • Inhibition de l'ODC par le DFMO*
6.3. Propriétés antiparasitaires....155
• *Activité sur les trypanosomes • Activité sur d'autres parasites*
6.4. Toxicité....159

B INDICATIONS—159
7.1. Maladies parasitaires....159
• *Maladie du sommeil • Pneumocystoses et cryptosporidioses*
7.2. Cancers....160
• *Traitements * Chimioprévention*
7.3. Autres indications en cours de validation....160

0 PRÉSENTATIONS—161

B POSOLOGIE—161

EE EFFETS INDÉSIRABLES, CONTRE-INDICATIONS—161

ED AUTRES INHIBITEURS DES ENZYMES DU MÉTABOLISME DES POLYAMINES EN COURS D'ÉTUDE OU DE DÉVELOPPEMENT—162

11.1. Inhibiteurs de l'ornithine décarboxylase (ODC)....162
• *Amino-acides et dérivés* • *Dérivés O-substitués de l'hydroxylamine* • *Diaminoalcynes*
11.2. Inhibiteurs de la S-adénosylméthionine décarboxylase....164
• *Inhibiteurs irréversibles* • *Inhibiteurs compétitifs*
11.3. Inhibiteurs de la spermidine synthase (spd synthase) et de la spermine synthase (spm synthase)....170
• *Inhibiteurs de la spd synthase* • *Inhibiteurs de la spm synthase*
11.4. Inhibiteurs et inducteurs de la spermidine/spermine W7-acétyl transférase (SSAT)....172
11.5. Inhibiteurs de la polyamine oxydase (PAO)....173

BIBLIOGRAPHIE—174

CHAPITRE 3. COMPOSÉS ARSENICAUX ET ANTIMONIÉS ANTIPARASITAIRES

SOUS-CHAPITRE 1. COMPOSÉS ARSENICAUX ANTIPARASITAIRES

A. COMPOSÉS ARSENICAUX TRIVALENTS TRYPANOCIDES—180

D INTRODUCTION—180
1.1. Rappel de classification....180
1.2. Diagnostic....180
1.3. Médicaments utilisés....181

B MÉLARSOPROL—181
2.1. Structure....181
2.2. Modes d'accès....182
2.3. Caractéristiques physicochimiques....183
2.4. Données pharmacocinétiques....183
2.5. Mécanisme d'action....183
2.6. Indications....184
• *Parasitoses humaines* • *Parasitoses animales*
2.7. Précautions d'emploi....184
2.8. Contre-indications....185
2.9. Effets indésirables....185
2.10. Présentation....186

El MÉLARSONYL—186

• CONCLUSION, PERSPECTIVES—186

B. AUTRES COMPOSÉS ARSENICAUX TRIVALENTS ANTIPARASITAIRES——187

D ARSPHÉNAMINE——187
1.1. Structure……187
1.2. Caractéristiques physicochimiques……187
1.3. Indications……188

B NÉOARSPHÉNAMINE——188
2.1. Structure……188
2.2. Caractéristiques physicochimiques……188
2.3. Indication……188

B ARSÉNAMIDE——188
3.1. Structure……188
3.2. Caractéristiques physicochimiques……189
3.3. Indication……189

C. PERSPECTIVES D'UTILISATION DES ARSENICAUX TRIVALENTS——189

D. COMPOSÉS ARSENICAUX PENTAVALENTS ANTIPARASITAIRES——190

D NITARSONE——190
1.1. Structure……190
1.2. Caractéristiques physicochimiques……190
1.3. Indication……190

B ACÉTARSOL——190
2.1. Structure……190
2.2. Caractéristiques physicochimiques……191
2.3. Indications……191

B DIFÉTARSONE SODIQUE——191
3.1. Structure……191
3.2. Caractéristiques physicochimiques……192
3.3. Indications……192
• *Parasitoses humaines* • *Parasitoses animales*
3.4. Effets secondaires……192

SOUS-CHAPITRE 2. **COMPOSES ANTIMONIES ANTILEISHMANIENS**

D LES LEISHMANIOSES——193
1.1. Leishmaniose cutanée et leishmaniose cutanéo-muqueuse……193
1.2. Leishmaniose viscérale……194

B STRUCTURE ET CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES - 194
2.1. Stibogluconate de sodium……194
• *Caractéristiques physicochimiques* • *Contrôle analytique*
2.2. Antimoniate de A/-méthylglucamine……196
• *Structure* • *Caractéristiques physicochimiques*

B DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES——196

• MODE D'ACTION 197

B INDICATIONS 197

5.1. Thérapeutique humaine 197

• Leishmanioses cutanées • Leishmanioses cutanéomuqueuses • Leishmanioses viscérales

5.2. Thérapeutique vétérinaire 198

B CONTRE-INDICATIONS 198

B EFFETS SECONDAIRES, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI 198

B PRÉSENTATION, POSOLOGIE 199

B AUTRES ANTILEISHMANIENS 199

ANNEXE 202

CHAPITRE 4. **SURAMINE**

D STRUCTURE 208

B VOIES D'ACCÈS 208

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES 209

3.1. Caractères, solubilités 209

3.2. Données spectrales 1 210

• Spectre UV • Spectre IR • Spectre de RMN ^{1}H • Spectre de RMN ^{13}C • Spectre de masse

3.3. Stabilité 212

• CONTRÔLE 213

B MÉTHODES DE DOSAGE DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES 213

B DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES 214

B PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 216

7.1. Propriétés antiparasitaires 216

• Action sur les trypanosom.es • Action sur lesfilaires • Relations structure-activité

7.2. Action sur les virus 220

• Virus MH • Autres virus

7.3. Action sur divers récepteurs 222

7.4. Action sur les cancers 222

• Fixation à la surface cellulaire et inhibition de la liaison des nutriments • Inhibition de la liaison de facteurs de croissance • Activité antiangiogénétique • Mécanismes de l'internalisation de la suramine

B INDICATIONS 228

El PRÉSENTATIONS 228

EE POSOLOGIE 228

10.1. Trypanosomiases 229
10.2. Onchocercose 229
10.3. Cancers 229

EU EFFETS INDÉSIRABLES 230

11.1. Manifestations toxiques 230
11.2. Effets hématologiques 231
11.3. Effets sur les corticosurrénales 231
11.4. Effets oculaires 231
11.5. Polyneuropathies 232
11.6. Effets cutanés 232
11.7. Manifestations diverses 232

BIBLIOGRAPHIE 233

CHAPITRE 5. **PENTAMIDINE**

D STRUCTURE 240

B VOIES D'ACCÈS 240

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES 242

3.1. Caractères 242
• *Diméthanesulfonate* • *Diiséthionate*
3.2. Données spectrales du diiséthionate 242
• *Spectre UV* • *Spectre IR* • *Spectre de RMN ^{2}H* • *Spectre de RMN ^{13}C* • *Spectre de masse*

U CONTRÔLE 243

4.1. Identification 243
• *Spectre IR* • *Spectre UV* • *Réactions*
4.2. Essai 244
• *Recherche des substances apparentées* • *Dosage de l'iséthionate d'ammonium* • *Déterminations usuelles*
4.3. Dosage 244

Q DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES 245

El PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 245

B MÉCANISME D'ACTION 245

B INDICATIONS 246

8.1. Trypanosomoses 246
8.2. Leishmanioses 246
8.3. Pneumonies à *Pneumocystis carinii* 246
8.4. Babésioses (Piroplasmoses) 247
8.5. Paludisme 247

El PRÉSENTATIONS ET VOIES D'ADMINISTRATION 247

EE EFFETS INDÉSIRABLES 248
ED PRÉCAUTIONS D'EMPLOI 248
EE AUTRES AMIDINES ET RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ — 248
CONCLUSION 250
BIBLIOGRAPHIE 252

CHAPITRE 6. **ATOVAQUONE**

D STRUCTURE 253
B VOIES D'ACCÈS 253
B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES 254
• CONTRÔLE 255
B DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES 255
B PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 255
B MÉCANISME D'ACTION - RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ 256
B INDICATIONS - POSOLOGIE - EFFETS INDÉSIRABLES - CONTRE-INDICATIONS 257
BIBLIOGRAPHIE 257

CHAPITRE 7. **EMETINE ET DERIVES**

D ORIGINE. STRUCTURE 259
B VOIES D'ACCÈS 260
B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES 261
3.1. Caractères 261
3.2. Données spectrales 262
• *Spectre UV* • *Spectre IR*
3.3. Propriétés chimiques 262
• CONTRÔLE 263
B DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES 264
B PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 264
H MÉCANISME D'ACTION 264

B INDICATIONS, POSOLOGIE, EFFETS SECONDAIRES, ET CONTRE-INDICATIONS—264

BIBLIOGRAPHIE—265

CHAPITRE 8. **PAROMOMYCINE**

D STRUCTURE—267

B VOIES D'ACCÈS—268

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES—268

• CONTRÔLE—268

4.1. Identification....268
4.2. Essai....268
4.3. Dosage....269

B DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES—269

B PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES—269

6.1. Propriétés antibiotiques....269
6.2. Propriétés antiparasitaires....269

B MÉCANISME D'ACTION—270

B INDICATIONS, PRÉSENTATION, POSOLOGIE—270

El EFFETS INDÉSIRABLES—271

EE CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI—271

ES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES—271

EE USAGE VÉTÉRINAIRE—271

BIBLIOGRAPHIE—271

CHAPITRE 9. **DÉRIVÉS NITRÉS DU FURANE**

D STRUCTURE—273

1.1. Classification....273
• 5-nitro-2-furaldéhyde hydrazones • Dérivés 5-nitrofuraniques substitués en 2 par un autre hétérocycle • Vinylogues • Composés divers
1.2. Critères d'activité....279
• Influence du substituant en position 5 • Influence du substituant en position 2 • Influence d'une substitution en position 3 ou 4 • Influence de l'hétérocycle

B VOIES D'ACCÈS—281
2.1. Synthèse des 5-nitro-2-furaldéhyde hydrazones....281
• *Préparation des hydrazones à chaîne linéaire* • *Préparation des hydrazones à chaîne cyclique*
2.2. Synthèse d'autres dérivés nitrofuraniques....286
• *Préparation du nifurthiazole* • *Synthèse du nifurpirinol*

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES—287
3.1. Caractères....287
3.2. Données spectrales....289
• *Spectre UV* • *Spectre IR* • *Spectre de RMN ^1H*

• CONTRÔLE—290
4.1. Identification....290
4.2. Essai....291
• *Essais généraux* • *Essais spécifiques*
4.3. Dosage....291

B DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES—292
5.1. Dérivés nitrofuraniques antibactériens....292
• *Dérivés à tropisme urinaire* • *Dérivés à visée digestive*
5.2. Dérivés nitrofuraniques antiparasitaires : cas du nifurtimox....293

B MÉCANISME D'ACTION—294

B SPECTRE D'ACTIVITÉ—296

B INDICATIONS—298
8.1. Dérivés anti bactériens....298
• *Antibactériens urinaires* • *Antibactériens intestinaux*
8.2. Dérivés antiparasitaires....298

B CONTRE-INDICATIONS—298
9.1. Dérivés antibactériens....298
• *Antibactériens urinaires* • *Antibactériens intestinaux*
9.2. Dérivés antiparasitaires....299

EE EFFETS INDÉSIRABLES—299
10.1. Dérivés antibactériens....299
• *Antibactériens urinaires* • *Antibactériens intestinaux*
10.2. Dérivés antiparasitaires....300

ED PRÉCAUTIONS D'EMPLOI. MISES EN GARDE—300
11.1. Dérivés antibactériens....300
• *Antibactériens urinaires* • *Antibactériens intestinaux*
11.2. Dérivés antiparasitaires....301

EE INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES—301

EE MODE D'EMPLOI. POSOLOGIE—301

EE USAGE VÉTÉRINAIRE DES DÉRIVÉS 5-NITROFURANIQUES - 303

CHAPITRE 10 DÉRIVÉS NITRÉS DE L'IMIDAZOLE

II STRUCTURE 311

B VOIE D'ACCÈS 311

2.1. Dimétridazole 314
2.2. Métronidazole 315
2.3. Ornidazole 315
2.4. Tinidazole 315
2.5. Autres composés 316

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES 316

3.1. Caractères 316
3.2. Données spectrales 318
• *Spectre UV* • *Spectre IR* • *Spectre RMN ^1H* • *Spectre de masse*

U CONTRÔLE 319

4.1. Métronidazole 319
• *Métronidazole* • *Benzoate de métronidazole*
4.2. Dimétridazole 320
• *Dimétridazole base* • *Mésylate de dimétridazole*
4.3. Tinidazole 321

B DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES 321

5.1. Absorption 321
5.2. Distribution 322
5.3. Élimination 322
5.4. Métabolisme 322
• *Métronidazole* • *Ornidazole* • *Tinidazole* • *Secnidazole*
• *Dimétridazole*

El MÉCANISME D'ACTION 324

B INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES 325

7.1. Indications en médecine humaine 325
• *Métronidazole* • *Autres dérivés utilisés en médecine humaine*
7.2. Médicaments utilisés en médecine vétérinaire 326

El PRÉSENTATION ET POSOLOGIE 326

El EFFETS INDÉSIRABLES 326

EE CONTRE-INDICATIONS 326

ES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI 326

EE INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 329

EE RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ 329

BIBLIOGRAPHIE 331

CHAPITRE 11. **DÉRIVÉS NITRÉS DU THIAZOLE**

D VOIE D'ACCÈS——333

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES——335

B CONTRÔLE——335

3.1. Identification……335
3.2. Essai……335
3.3. Dosage……336

• DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES——336

B MÉCANISME D'ACTION——336

B INDICATIONS——337

6.1. Niridazole……337
6.2. Tenonitrozole……337
6.3. Aminitrozole……337

B EFFETS INDÉSIRABLES——337

B CONTRE-INDICATIONS——338

B PRÉCAUTIONS D'EMPLOI——338

EE INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES——338

BIBLIOGRAPHIE——338

CHAPITRE 12 **DÉRIVÉS DE LA PYRIDINE, DE LA QUINOLÉINE ET DE LA PHÉNANTHRIDINE**

A. AMPROLIUM (CHLORHYDRATE D')——341

D STRUCTURE——341

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES——342

B CONTRÔLE ANALYTIQUE——342

3.1. Identification……342
3.2. Essai……342
3.3. Dosage……342

• INDICATIONS——342

B. QUINAPYRAMINE——343

D STRUCTURE——343

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES——343

B INDICATIONS——343

C. NITROXOLINE — 344
D STRUCTURE — 344
B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES — 344
B DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES — 344
• INDICATIONS — 344
4.1. Thérapeutique humaine ... 344
4.2. Thérapeutique vétérinaire ... 345
B CONTRE-INDICATIONS — 345
B MISE EN GARDE — 345
B EFFETS INDÉSIRABLES — 345
D. CHLORQUINALDOL — 345
D STRUCTURE, VOIE D'ACCÈS — 345
B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES — 345
B INDICATIONS — 346
E. CLIOQUINOL — 346
El STRUCTURE — 346
B MODE D'OBTENTION — 346
B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES — 346
• CONTRÔLE — 346
4.1. Identification ... 346
4.2. Essai ... 346
4.3. Dosage ... 347
B INDICATION — 347
0 PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, EFFETS INDÉSIRABLES — 347
Q PRÉSENTATION — 347
F. TILIQUINOLETTILBROQUINOL — 347
D STRUCTURE — 347
B MODE D'OBTENTION — 348
B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES — 348
• CONTRÔLE — 348
4.1. Identification ... 348

4.2. Essai....349
• *Essais communs* • *Essais spécifiques*
4.3. Dosage....349

B SPECTRE D'ACTION —349

B INDICATIONS—350

B EFFETS INDÉSIRABLES—350

B MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI—350

B POSOLOGIE—350

G. OXAMNIQUINE—350

D STRUCTURE—350

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES—351

B CONTRÔLE—351
3.1. Essai....351
3.2. Dosage....352

• DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES—352

B INDICATIONS—352

B EFFETS INDÉSIRABLES—353

B CONTRE-INDICATIONS—353

B PRÉCAUTIONS D'EMPLOI—353

B PRÉSENTATION—353

H. H0MIDIUM (BROMURE D')—353

D STRUCTURE—353

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES—354

B INDICATIONS—:—354

I. ISOMÉTAMIDIUM (CHLORURE D')—354

D STRUCTURE—354

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES—354

B INDICATION—354

Troisième partie

ANTHELMINTHIQUES

CHAPITRE 1. AVERMECTINES

D GÉNÉRALITÉS SUR LES AVERMECTINES 357
1.1. Origine, structure, nomenclature 357
1.2. Biosynthèse 358
1.3. Synthèses totales 359
• *Synthèse de* DANISHEFSKY • *Synthèse defuiJA* • *Synthèse de* WHITE
1.4. Stabilité 367
1.5. Réactivité 368
1.6. Mécanisme d'action 370
1.7. Relations structure-activité 371
1.8. Propriétés antiparasitaires chez l'Homme 372
1.9. Toxicologie et écotoxicologie 372
1.10. Utilisations vétérinaires et phytosanitaires des avermectines 373

B L'IVERMECTINE 373
2.1. Caractéristiques physicochimiques 373
• *Caractères* • *Identification*
2.2. Contrôle analytique 376
• *Identification* • *Essai* • *Dosage*
2.3. Pharmacocinétique 377
2.4. Présentation, indications, posologie 377
• *Médecine humaine* • *Médecine vétérinaire*
2.5. Contre-indications, effets secondaires, précautions d'emploi 378
• *Médecine humaine* • *Médecine vétérinaire*

BIBLIOGRAPHIE 379

CHAPITRE 2 DÉRIVÉS DU BENZIMIDAZOLE

D STRUCTURE 381

B VOIES D'ACCÈS 383
2.1. Tiabendazole 383
2.2. Dérivés substitués en 2 par la fonction carbamate 384
• *Application au mébendazole* • *Application au flubendazole*
• *Application à l'oxfendazole* • *Application à l'albendazole*
2.3. Cambendazole 387

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES 387
3.1. Caractères 387
3.2. Données spectrales 388
» *UV* » *IR* • *RMN*^{1}*H* • *Spectre de masse*

Q CONTRÔLE 393
4.1. Tiabendazole 393
• *Caractères* • *Identification* • *Essai* • *Dosage*

4.2. Mébendazole 393
• *Caractères* • *Identification* • *Essai* • *Dosage*
4.3. Flubendazole 394
• *Caractères* • *Identification* • *Essai*
4.4. Fenbendazole 396
• *Caractères* • *Identification* • *Essai* • *Dosage*
B DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES 396
5.1. Tiabendazole 396
5.2. Dérivés du benzimidazol-2-ylcarbamate de méthyle 397
• *Mébendazole* * *Flubendazole* • *Albendazole* • *Fenbendazole et oxfendazole* • *Parbendazole*
5.3. Cambendazole 399
B MÉCANISME D'ACTION 400
B MÉCANISME DE RÉSISTANCE 400
B INDICATIONS 401
8.1. Usage en médecine humaine 401
• *Tiabendazole* • *Mébendazole* • *Flubendazole* • *Albendazole*
8.2. Usage en médecine vétérinaire 402
8.3. Autres usages 405
B EFFETS INDÉSIRABLES 406
9.1. Chez l'Homme 406
9.2. Chez l'animal 406
EE CONTRE-INDICATIONS 406
ED PRÉCAUTIONS D'EMPLOI 407
EE INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 407
EE BIOPRÉCURSEURS 407
13.1. Fébantel 407
13.2. Nétobimin 407
13.3. Autres *bioprécurseurs* 409
EE PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT 411
BIBLIOGRAPHIE 411

CHAPITRE 3. **LÉVAMISOLE ET TÉTRAMISOLE**

D VOIES D'ACCÈS 414
B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES 415
2.1. Chlorhydrate de lévamisole 415
• *Caractères* • *Données spectrales* • *Contrôle*
2.2. Chlorhydrate de tétramisole 421
B DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES DU LÉVAMISOLE 421
3.1. Absorption 421
3.2. Biodisponibilité 421

3.3. Métabolisme 421
3.4. Élimination 422
• MÉCANISME D'ACTION 422
B INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES 423
5.1. Anthelminthique 423
• *Usage en médecine humaine* • *Usage en médecine vétérinaire*
5.2. Immunomodulateur 424
B EFFETS INDÉSIRABLES 424
6.1. Chlorhydrate de lévamisole 424
• *En thérapie humaine* • *En usage vétérinaire*
6.2. Chlorhydrate de tétramisole 425
• PRÉCAUTIONS D'EMPLOI 425
B INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 425
B DÉVELOPPEMENT 425
BIBLIOGRAPHIE 426

CHAPITRE 4 TÉTRAHYDROPYRIMIDINES : PYRANTEL ET DÉRIVÉS

D STRUCTURE 429
B VOIES D'ACCÈS 430
B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES 432
• CONTRÔLE 433
4.1. Identification 433
4.2. Essai 433
4.3. Dosage 433
B DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES 433
B PROPRIÉTÉS ANTIPARASITAIRES 434
B MÉCANISME D'ACTION, RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ 435
E] PRÉSENTATIONS, INDICATIONS, POSOLOGIE 436
B EFFETS INDÉSIRABLES, CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 437
EE MORANTEL 438
10.1. Structure 438
10.2. Voie d'accès, caractéristiques physicochimiques 438
10.3. Données pharmacocinétiques, propriétés pharmacologiques, usages 438
ED OXANTEL 439
11.1. Structure 439

11.2. Voie d'accès, caractéristiques physicochimiques 439
11.3. Propriétés antiparasitaires 440
11.4. Usages 440
BIBLIOGRAPHIE 440

CHAPITRE 5. **PRAZIQUANTEL**

D STRUCTURE 443

B VOIES D'ACCÈS 443

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES 446
3.1. Caractères 446
3.2. Données spectrales 446
• *Spectre UV* • *Spectre IR* • *Spectre RMN ^{1}H* • *Spectre RMN ^{13}C*
3.3. Contrôle 447
• *Identification* • *Essai* • *Dosage*

• DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES 448

B PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 449
5.1. Action sur les schistosomes 449
5.2. Action sur d'autres trématodes 450
5.3. Action sur les cestodes 450

B MÉCANISME D'ACTION 450
6.1. Schistosomes 450
6.2. Autres parasites intestinaux 451

B RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ 451

B INDICATIONS - PRÉSENTATIONS - POSOLOGIE 452
8.1. Médecine humaine 452
• *Traitement des bilharzioses* • *Traitement des distomatoses* • *Traitement de la cysticercose* • *Traitement des téniasis*
8.2. Médecine vétérinaire 452

B EFFETS INDÉSIRABLES 453

EE CONTRE-INDICATIONS 453

ES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 453

BIBLIOGRAPHIE 453

CHAPITRE 6 **EMBONATE DE PYRVINIUM**

D STRUCTURE 455

B VOIES D'ACCÈS 456

B CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES 457
3.1. Caractères 457
3.2. Solubilités 458
3.3. Données spectrales 458
• *Spectre UV-visible* • *Spectre IR*
3.4. Stabilité 459

• CONTRÔLE 459

EU DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES 459

El PROPRIÉTÉS ANTIPARASITAIRES 459

H INDICATION 460

B PRÉSENTATIONS 460

El POSOLOGIE 461

EE EFFETS INDÉSIRABLES 461

BIBLIOGRAPHIE 461

CHAPITRE 7 **BISPHÉNOLS HALOGÈNES**

D NICLOFOLAN OU MÉNICLOPHOLAN 463
1.1. Voie d'accès 463
1.2. Caractéristiques physicochimiques 464
1.3. Mécanisme d'action 464
1.4. Indications 464
• *En médecine humaine* • *En médecine vétérinaire*
1.5. Effets indésirables 464

B DICHLOROPHÈNE 464
2.1. Voie d'accès 465
2.2. Caractéristiques physicochimiques 465
• *Caractères* • *Données spectrales*
2.3. Contrôle 467
• *Identification* • *Essai* • *Dosage*
2.4. Données pharmacocinétiques 467
2.5. Mécanisme d'action 468
2.6. Indications 468
• *En médecine humaine* • *En médecine vétérinaire*
2.7. Effets indésirables 468

B HEXACHLOROPHÈNE 468
3.1. Voie d'accès 469
3.2. Caractéristiques physicochimiques 469
• *Caractères* • *Données spectrales*
3.3. Contrôle 470
• *Identification* • *Essai* • *Dosage*
3.4. Données pharmacocinétiques 471
3.5. Mode d'action 471

3.6. Indications 471
• *Médecine vétérinaire* • *Médecine humaine*
3.7. Effets indésirables 472
3.8. Précautions d'emploi 472

• BITHIONOL 472
4.1. Voie d'accès 472
4.2. Caractéristiques physicochimiques 473
4.3. Contrôle 473
• *Identification* • *Essai* • *Dosage*
4.4. Données pharmacocinétiques 473
4.5. Mécanisme d'action 473
4.6. Indications 474
• *En médecine humaine* • *En médecine vétérinaire*
4.7. Effets indésirables 474

B BITHIONOLOXYDE 474
5.1. Voie d'accès 475
5.2. Caractéristiques physicochimiques 475
• *Caractères* • *Données spectrales*
5.3. Contrôle 476
• *Identification* • *Essai* • *Dosage*
5.4. Indications 477
5.5. Effets indésirables 477

B RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ 477

BIBLIOGRAPHIE **478**

CHAPITRE 8. **SALICYLANILIDES**

D SALICYLANILIDES CESTOCIDES 481
1.1. Voie d'accès 481
1.2. Caractéristiques physicochimiques 483
• *Caractères* • *Données spectrales*
1.3. Contrôle 485
• *Identification* • *Essai* • *Dosage*
1.4. Données pharmacocinétiques 486
1.5. Mécanisme d'action 487
1.6. Indications 487
• *En médecine humaine* • *En médecine vétérinaire*
1.7. Effets indésirables 488
1.8. Précautions d'emplois 488
1.9. Relations structure-activité 488
1.10. Autre cestocide 489

B SALICYLANILIDES TRÉMATOCIDES 489
2.1. Voie d'accès 489
2.2. Caractéristiques physicochimiques 489
2.3. Données pharmacocinétiques 491
2.4. Mécanisme d'action 491
2.5. Indications thérapeutiques 491

2.6. Effets indésirables ... 492
2.7. Associations médicamenteuses ... 493
2.8. Relations structure-activité ... 493

B AUTRES SALICYLANILIDES ... 493
3.1. Voie d'accès ... 493
3.2. Caractéristiques physicochimiques ... 494
3.3. Indications en médecine vétérinaire ... 494
3.4. Usage en médecine humaine ... 494

BIBLIOGRAPHIE ... 494

Quatrième partie

PÉDICULICIDES

D ORGANOCHLORÉS ... 499
1.1. Lindane ... 499
• *Structure* • *Voie d'accès* • *Caractéristiques physicochimiques* • *Contrôle* • *Propriétés pharmacologiques et toxicologiques* • *Indications* • *Effets indésirables* • *Contre-indications*
1.2. Clofénotane ... 501
• *Structure* • *Voie d'accès* • *Caractéristiques physicochimiques* • *Propriétés pharmacologiques* • *Indications* • *Effets indésirables* • *Contre-indications*

B ORGANOPHOSPHORÉS ... 504
2.1. Malathion ... 504
• *Structure* • *Voie d'accès* • *Caractéristiques physicochimiques* • *Propriétés pharmacologiques* • *Indications* • *Effets indésirables* • *Contre-indications*
2.2. Autres principes actifs organophosphorés ou apparentés ... 509

B PYRÉTHRINES ... 512
3.1. Structures ... 512
• *Composés naturels* • *Dérivés d'hémisynthèse ou de synthèse (pyréthrinoïdes).*
3.2. Voies d'accès ... 515
• *Produits naturels* • *Composés de synthèse*
3.3. Caractéristiques physicochimiques ... 521
• *Caractères* • *Données spectrales* • *Stabilité physicochimique*
3.4. Contrôle ... 522
3.5. Propriétés antiparasitaires ... 523
3.6. Indications ... 524
3.7. Effets indésirables ... 524
3.8. Contre-indications ... 525

• MÉTHOPRÈNE ... 525

4.1. Structure 525
4.2. Voie d'accès 525
4.3. Propriétés physicochimiques 528
4.4. Propriétés antiparasitaires 529
4.5. Indications 530

B CONCLUSION 530

BIBLIOGRAPHIE 530

INDEX 533